

Перетрухин А.А., Карнаух П.А., Гюлов А.А., Золотых М.А., Важенин А.В., Яйцев С.В.

Фотодинамическая терапия при поверхностном раке мочевого пузыря

Челябинский областной клинический диспансер, г.Челябинск

Peretrukhin A.A., Karnaukh P.A., Gulov A.A., Zolotykh M.A., Vazhenin A.V., Yaitsev S.V.

Photodynamic therapy for superficial bladder cancer

Резюме

В статье проанализированы ближайшие результаты лечения больных поверхностным раком мочевого пузыря с промежуточным и высоким риском рецидивирования и прогрессирования, получивших лечение комбинированным методом трансуретральной резекцией мочевого пузыря и фотодинамической терапии.

Ключевые слова: поверхностный рак мочевого пузыря, фотодинамическая терапия, ближайшие результаты лечения

Summary

The article analyzes the early results of the treatment superficial bladder cancer with intermediate and high risk of recurrence and progression, treated by the combined method, transurethral resection of the bladder and photodynamic therapy.

Keywords: superficial bladder cancer, photodynamic therapy, the closest outcome

Введение

В структуре онкологической заболеваемости населения России на 2009г. рак мочевого пузыря (РМП) занимает 8- место среди мужчин и 9-е среди женщин. Среди всех онкологических больных на его долю приходится 4,6 % среди мужчин и 1,0% среди женщин. В 2009г. на 100 тыс. населения приходилось 12,22 заболевших среди мужчин и 1,78- среди женщин. Общемировое соотношение мужчин и женщин, страдающих данной патологии 5:1. [1]

В России за последние 10 лет отмечается увеличение локализованных форм РМП по стадиям заболевания. I и II стадия рака в 1997г. установлены у 40,8 % больных, а в 2008г.- уже у 59,8%. III стадия в 1997г. диагностирована в 38,1 %, IV – в 15,1 % случаев.[2]

Принципиальным моментом для определения выбора лечения является мышечная инвазия опухоли. Стандартом для больных поверхностным РМП является органосохраняющее комбинированное лечение (трансуретральная резекция мочевого пузыря + адьювантная внутрипузырная химиотерапия (ВПХТ) и/или иммунотерапия (ВПИТ) с учетом стратификации риска рецидивирования и прогрессии Согласно рекомендациям EAU выбор тактики лечения ПРМП следует основывать на группе риска.

Группы риска формируются из ряда факторов (количество опухолей, размер опухоли, предшествующие рецидивы, категория T, наличие сопутствующего CIS, дифференцировка опухоли). (EORTC and Medical Research Council 2006г.)

У пациентов с опухолями TaT1 с низким риском развития рецидива и прогрессирования в качестве полноценной адьювантной терапии рекомендуется выполнение однократного немедленного введения химиопрепаратов.

У больных с опухолями TaT1 с промежуточным и высоким риском развития рецидива и прогрессирования после однократного немедленного введения химиопрепаратов следует продолжить лечение введением вакцины БЦЖ в течение не менее 1 года или последующими инстилляциями химиопрепаратов

Если проводится ХТ, рекомендуется использовать препараты с оптимальным pH и поддерживать их концентрацию во время инстилляций путем уменьшения приема жидкости. Оптимальный режим и длительность ХТ остаются неясными, но ее следует проводить в течение не более 12 мес

Пациентам с опухолями TaT1 с высоким риском прогрессирования показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года

Пациентам с CIS, локализованной в мочевом пузыре, показано проведение внутрипузырной БЦЖ-терапии в течение не менее 1 года

Пациентам с CIS в эпителиальной выстилке простатической части мочеиспускательного канала можно назначать ТУР предстательной железы с последующими внутрипузырными инстилляциями БЦЖ

Немедленная радикальная цистэктомия может быть предложена больным с высоким риском прогрессирования опухоли

При неэффективности БЦЖ-терапии пациентам показана цистэктомия (Guidelines EAU 2011г.)[4,5,6]

Мировые данные показывают, что применение адьювантной ВПХТ и ВПИТ у данных пациентов позволило снизить частоту рецидивирования на 15% в сравнении с ТУР, однако не позволило добиться статистически достоверных различий в эффективности того или иного препарата. Активно продолжается поиск эффективных, оптимальных методов и способов адьювантной терапии поверхностного РМП.

В настоящее время фотодинамическая терапия (ФДТ) поверхностного РМП в клиниках мира используются как вторая линия терапии при неэффективности лечения различными внутрипузырными агентами, чаще всего БЛЖ-терапии, либо ВПХТ.

Цель работы: оценить токсические реакции и ближайшие результаты лечения больных поверхностным РМП мочевого пузыря с промежуточным и высоким риском рецидивирования и прогрессирования, получивших лечение комбинированным методом- трансуретральной резекцией мочевого пузыря и ФДТ.

Материалы и методы

В отделении онкоурологии ГБУЗ «ЧОКОД» с 2012г по настоящее время применяется методика ФДТ для комбинированного лечения больных с поверхностным РМП промежуточного и высокого риска рецидивирования.

Степень риска прогрессии и рецидива поверхностного переходного-клеточного рака устанавливается калькулятором EORTC Bladder calculator.

Фотодинамическая терапия при поверхностном раке мочевого пузыря имеет свои преимущества: минимально инвазивный, локальный метод, селективность – избирательное разрушение опухолевых клеток, не повреждая здоровые, незатратная методика.

Всего с 2012 по 2014 в нашей клинике выполнено 243 операции у 169 пациентов.

По гендерному составу- 74% (n=125) – мужчины, 26%(n=44) – женщины.

Средний возраст – 60 (\pm 7) лет.

При распределении больных на прогностические группы по 6 критериям Bladder cancer calculator EORTC: низкий риск 4% -7 человек, средний риск 92% -155 человек, высокий риск 4% -7 человек.

Диагноз у всех пациентов верифицирован морфологически (100% поверхностный (мышечно-неинвазивный) переходного-клеточный рак).

Критерии включения в лечение: мышечно-неинвазивный переходного-клеточный РМП (Ta,T1N0Mo); первичные больные; больные, перенесшие разные виды внутрипузырной терапии и хирургического лечения.

Критерии исключения: мышечно-инвазивный РМП (T2a-в,T3NxMx); больные, имеющие отягощенный соматический статус; туберкулез в анамнезе; тяжелые аллергические реакции; иммунодефицитные состояния.

Наша методика фотодинамической терапии при поверхностном раке мочевого пузыря.

1.Первый этап: внутривенное введение фотосенсибилизатора, предшествующее ТУР и ФДТ. Время от введения до проведения операции зависит от вида фото-

сенсибилизатора (от суток до 2-3 часов). Происходит накопление препарата в опухолевых клетках, в зависимости от химической природы вещества и типа опухоли устанавливается определенное соотношение концентрации сенсибилизатора в опухоли и нормальной ткани.

2. Второй этап: радикальное удаление видимых опухолей в обычном свете или под флуоресцентным контролем.

3.Третий этап: а) непосредственно ФДТ через 2 часа с момента введения

фотосенсибилизатора- обработка ложа опухоли лазерным излучением с выходной мощностью 0,5-2 Вт с длиной волны 662 нм и световой энергией 300-600 Дж/см² в течение 10-30 минут. б)обработка всей поверхности мочевого пузыря цилиндрическим диффузором световой энергией 30-40 Дж/см² в течение 20-30 минут.

Пребывание пациента в специальной затемненной палате 28 часов, использование солнцезащитных очков и кремов до 1,5 месяцев.

4.Четвертый этап: профилактика фототоксических реакций. В отличие от фотосенсибилизаторов I поколения, «Фотодитазин, фотолон, радахлорин» позволяет не опасаться фототоксических реакций уже через день после введения препарата. Это существенно сокращает время пребывания пациента в стационаре. Стало возможным амбулаторное выполнение ФДТ.

Результаты и обсуждение

Оценка результатов лечения производится по общепринятым стандартам через 3, 6,12, 18, 24 месяцев .

С целью оценки побочных дизурических явлений используется шкала IPSS.

В обязательную программу обследования входит общеклиническое исследование, ОАК, б\х крови, УЗИ мочевого пузыря, брюшной полости, рентген грудной клетки, цистоскопия.

Интраоперационные осложнения- в 3 случаях кровотечение, у 1 пациента – перфорация мочевого пузыря. Ранний послеоперационный период- 32,1%, кратковременные дизурические явления.

Осложнения: у 2-х больных – сморщивание мочевого пузыря при наблюдении 2 года, 1 – некроз стенки.

Медиана наблюдения составила 15,7 месяцев.

(2-22 месяца). Онкоспецифическая выживаемость- 12 месячная 99,3 \pm 0,7%, на 36 месяцев 88,6 \pm 4,4% (рисунки 1).

Безрецидивная выживаемость 12 месячная составила 78,1 \pm 3,5%, 36 месячная 52,8 \pm 5,3 (рисунк 2).

Заключение

ФДТ в течение многих лет изучается во всем мире, и, в настоящее время, одобрена для клинического использования в США и Европе для лечения рака легких и пищевода, базальноклеточного и плоскоклеточного рака кожи. (NCCN Guidelines Version 1.2014 Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Basal Cell and Squamous Cell Skin Cancers (NCCN 2014). Non-Small Cell Lung Cancer (NCCN 2015). Применяемые в ФДТ фотосенси-

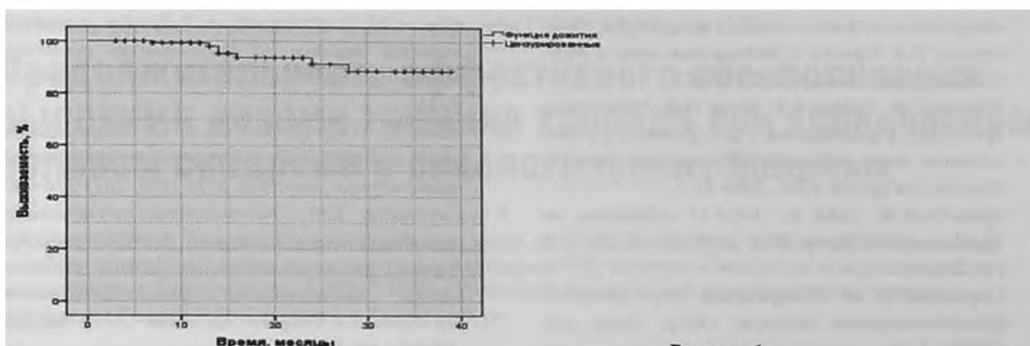


Рисунок 1.

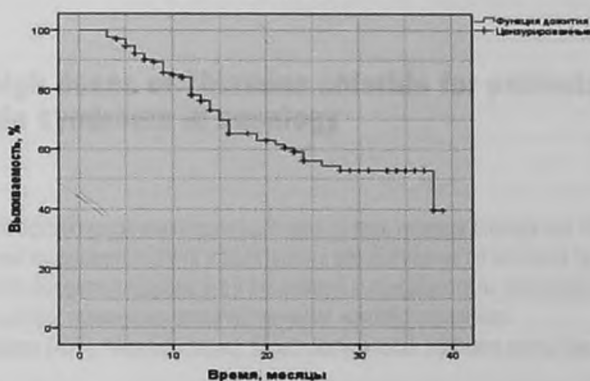


Рисунок 2.

билизаторы (фотолон, радахлорин) являются зарегистрированными лекарственными средствами, показанными для лечения злокачественных новообразований кожи (плоскоклеточный и базальноклеточный рак), меланомы (кроме радахлорина), рак молочной железы и их внутрикожные метастазы, рак слизистых оболочек (вульвы, пищевода, прямой кишки).

Доказанная эффективность ФДТ опухолей слизистых оболочек позволяет надеяться на хороший результат в отношении переходно-клеточного РМП.

В настоящее время в общемировой медицинской практике использование ФДТ для лечения опухолей мочевого пузыря находится на этапе клинических испытаний.

В большинстве исследований ФДТ относится ко 2 линии лечения РМП, при отсутствии эффекта от внутрипузырной иммуно-химиотерапии. Мы используем как самостоятельный метод адьювантной терапии и планируем провести оценку эффективности этих методов лечения.

Современная ФДТ — новый метод лечения новообразований мочеполовой системы. ■

Перетрухин Андрей Андреевич - врач-онколог онкологического отделения урологического ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; **Карнаух Петр Алексеевич** - зав. отделением онкоурологии ГБУЗ «ЧОКОД», д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск; **Голов Ахмет Ахметович** - к.м.н., зав. отделением фотодинамической терапии ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск; **Залотых Максим Алексеевич** - к.м.н., врач-онколог отделения онкоурологии ГБУЗ «ЧОКОД», ассистент кафедры онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, г. Челябинск; **Важенин Андрей Владимирович** - главный врач ГБУЗ «ЧОКОД», заведующий кафедрой онкологии, лучевой диагностики, лучевой терапии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, член-корреспондент РАН, Заслуженный врач РФ, д. м. н., профессор, г. Челябинск; **Яйцев Сергей Васильевич** - заведующий кафедрой онкологии ГБОУ ВПО «ЮУГМУ» Минздрава России, д. м. н., профессор, г. Челябинск; Автор, ответственный за переписку - Перетрухин Андрей Андреевич, г. Челябинск, ул. Блюхера, д 42, 454087, 8-351-232-81-62, a_peretruhin@mail.ru

Литература:

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М. 2011. С.260-265.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Со-
- стояние онкологической помощи населению России в 2009 году. М. 2011. С.200-210.
3. Карнаух П.А. Эффективность внутрипузырной иммуно-терапии в комбинированном лечении больных

- поверхностным ракам мочевого пузыря / А.А. Перетрухин, П.А. Карнаух // *Медицинская наука и образование Урала*. - 2012. - №2. - С.104-105
4. Горелов С.И., Хейфец В.Х., Казан О.Ф. *Метод флюоресцентной цистоскопии и его применение в диагностике поверхностного рака мочевого пузыря. Пособие для врачей*. СПб., 2004. 32 с.
 5. Oosterlinck W., Lobel B., Jakse G. «Guidelines on bladder cancer». *Europ. Urol.* 2009. Vol. 41. No 2. P. 105–112.
 6. Странадоко Е. Ф. *Исторический очерк развития фотодинамической терапии: Обзор. Лазер мед* 2002(4):4–8.
 7. Странадоко Е. Ф. *Механизмы действия фотодинамической терапии. III Всероссийский симпозиум «Фотодинамическая терапия»: Сб. М., 1999; с. 3–15.*
 8. Moan J., Peng Q., Iani V. et al. *Biodistribution, pharmacokinetic and in vivo fluorescence spectroscopic studies of photo sensitizers. SPIE* 1995; 2625:234–48.
 9. Странадоко Е.Ф. *Экспериментально-клиническая разработка метода лазерной фотодинамической терапии злокачественных опухолей с использованием отечественных фотосенсибилизаторов первого и второго поколения. Лазер маркетинг* 1994(11–12):20–6.